



# РЕАФЕРОН-ЕС-ЛИПИНТ®

*Сборник статей и тезисов*



ЗАО «ВЕКТОР-МЕДИКА»  
г. Москва, 117279, ГСП-7, ул. Профсоюзная 93а, офис 218, тел.: (095) 330-71-21, 336-30-66  
г. Санкт-Петербург, 195271, Кондратьевский проспект, 72а, корпус Е, а/я 5, тел. (812) 327-12-14  
г. Новосибирск, 630559, п.Кольцово, Новосибирской обл., Тел./факс: (383)336-65-00  
e-mail: [medica@farm.vector.nsc.ru](mailto:medica@farm.vector.nsc.ru), сайт в Интернете: <http://vector-medica.ru>  
Лицензия № 42/240/2002 выдана Министерством здравоохранения РФ 16 мая 2002 г.  
Товар подлежит сертификации.



ЗАО «ВЕКТОР-МЕДИКА» 2003г.

## СОДЕРЖАНИЕ

1. Клиническая эффективность препарата Реаферон-ЕС-Липинт липосомальный в комплексной терапии больных гриппом и другими острыми респираторными заболеваниями при пероральном способе применения.....**3**
2. Оценка эффективности экстренной профилактики гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций с помощью генно-инженерного препарата Реаферон-ЕС-Липинт.....**12**
3. Первый опыт применения перорального липосомального рекомбинантного альфа-2b интерферона Реаферона-ЕС-Липинта для лечения больных ХВГС.....**16**
4. Перспективы применения липосомальных препаратов в медицинской практике.....**17**
5. Лечение больных хроническим гепатитом препаратом Реаферон-ЕС-Липинт.....**22**
6. Опыт использования Реаферона-ЕС и Реаферона-ЕС-Липинта у детей с хроническим гепатитом В.....**24**

Лобзин Ю.В., Львов Н.И., Колокольцов А.А.

Военно-медицинская академия  
им. С.М.Кирова, Санкт-Петербург,  
Тел.: (812) 248-33-57 / 277-44-74.

ГНЦ ВБ «Вектор»,  
ЗАО «Вектор-Медика», Новосибирск,  
Тел.: (3832) 36-65-00, дополнительный 164.

## **Клиническая эффективность препарата РЕАФЕРОН-ЕС-ЛИПИНТ липосомальный в комплексной терапии больных гриппом и другими острыми респираторными заболеваниями при пероральном способе применения.**

### **Резюме:**

Проведено двойное слепое рандомизированное плацебоконтролируемое клиническое исследование препарата Реаферон-ЕС-Липинт липосомальный («Вектор-Медика», Новосибирск, Россия) в комплексной терапии больных гриппом и другими острыми респираторными заболеваниями при пероральном способе применения. Исследование показало, что применение препарата Реаферон-ЕС-Липинт липосомальный у больных среднетяжелыми формами гриппа и других острых респираторных заболеваний привело к статистически значимому уменьшению длительности объективных признаков синдрома общей инфекционной интоксикации, продуктивного кашля и частоты встречаемости случаев развития осложнений гриппа и других ОРЗ. Применение препарата в терапии гриппа и ОРЗ характеризовалось хорошей переносимостью.

### **Ключевые слова:**

Реаферон-ЕС-Липинт липосомальный, рекомбинантные интерфероны, грипп, острые респираторные заболевания (ОРЗ).

### **Введение**

В структуре инфекционных заболеваний в РФ грипп и другие острые респираторные заболевания занимают ведущее место. Специфическая профилактика гриппа не принесла ожидаемого результата ввиду уникальной изменчивости вируса гриппа. К тому же вытеснение в результате вакцинации наиболее активного возбудителя ОРЗ (грипп) привело к росту заболеваемости, сопряженными ОРЗ (парагрипп, аденовирусная и РС-вирусная инфекции). Этот факт, а также иммуносупрессирующее действие респираторных вирусов, обуславливают необходимость поиска препаратов с универсальным противовирусным и иммуномодулирующим действием. К таким препаратам относятся интерфероны, в том числе рекомбинантные.

Рекомбинантный альфа-2b интерферон (рИФН) представляет собой высо-

коочищенный стерильный белок, содержащий 165 аминокислот, идентичен человеческому лейкоцитарному интерферону альфа-2b и обладает противовирусной (изменение синтеза РНК, ДНК и белков) и иммуномодулирующей (повышает фагоцитарную активность макрофагов, усиливает специфическое цитотоксическое действие лимфоцитов на клетки-мишени) активностью. Эти свойства препарата являются определяющими для использования его в терапии вирусных заболеваний, в том числе вирусных заболеваний респираторного тракта. Липосомальная форма препарата производства ЗАО «Вектор-Медика» (Новосибирск, Россия) улучшает его адсорбцию на поверхности и проникновение внутрь эпителиальных клеток. Представляется целесообразным при ОРЗ и гриппе использовать пероральное применение как наиболее легко дозируемое и доступное в употреблении, а также обеспечивающее длительную циркуляцию интерферона в крови с дальнейшей индукцией эндогенного интерферона. Все это позволяет расширить показания к применению и рассматривать препарат в качестве средства лечения больных гриппом и другими ОРЗ, особенно со снижением иммунитета (частые ОРЗ в анамнезе, осложненное течение ОРЗ и др.).

**Цель исследования:** оценить клиническую эффективность препарата при гриппе и других острых респираторных заболеваниях.

### **Задачи исследования:**

1. Изучить клиническую эффективность липосомальной формы рекомбинантного альфа-2b интерферона у больных гриппом и другими острыми респираторными заболеваниями.

2. Оценить безопасность и переносимость липосомальной формы рекомбинантного альфа-2b интерферона, выяснить возможность побочных эффектов при пероральном способе введения.

### **Дизайн исследования**

Исследование проводилось как сравнительное двойное слепое рандомизированное плацебоконтролируемое.

### **Критерии включения в исследование:**

- Больные гриппом и другими острыми респираторными заболеваниями средней степени тяжести с неосложненным к моменту поступления течением:
  - температура тела  $>38,0^{\circ}\text{C}$ ;
  - наличие симптомов общей инфекционной интоксикации (слабость, недомогание, головная боль, миалгия и артралгия, снижение аппетита);
  - наличие симптомов и синдромов поражения дыхательных путей (ринит, фарингит, ларингит, трахеит, бронхит, бронхиолит).
- Длительность заболевания - не более 72 часов;
- Возраст больных - от 18 до 50 лет;
- Добровольное согласие пациента на участие в клиническом испытании;
- Отсутствие осложнений заболевания.

### **Критерии исключения:**

- Беременность, период лактации.
- Наличие хронических заболеваний легких, сердца, печени и почек в стадии декомпенсации.
- Наличие отягощенного аллергологического анамнеза или повышенной чувствительности пациента к компонентам препарата (интерферону, лецитину,

холестерину, витаминам Е и С).

- Отказ пациента участвовать в клиническом испытании.
- Несоответствие критериям включения.
- Лица с наркотической и алкогольной зависимостью.
- Прием пациентом других иммуномодулирующих препаратов (в том числе накануне исследования в период одного месяца и менее).

**Группа испытуемых.** Была сформирована группа из 80 пациентов, согласно критериям включения, по мере их поступления. Из них 40 пациентов получали перорально липосомальную форму рекомбинантного альфа-2b интерферона (Реаферон-ЕС-Липинт липосомальный), 40 человек - плацебо (липосомы без интерферона). Шифровку препарата по серийным номерам производил ГИСК им. Л.А.Тарасевича. Группы по составу (пол, возраст добровольцев) были схожи.

### **Схемы назначения препарата и продолжительность лечения**

Реаферон-ЕС-Липинт липосомальный назначали внутрь по 500 000 ЕД ежедневно два раза в сутки в течение первых 3 дней лечения. В контрольной группе больные получали плацебо с той же кратностью и длительностью.

Все пациенты, независимо от группы исследования, получали симптоматическое лечение в полном объеме (режим, диета, поливитамины, антигриппин, по показаниям - сосудосуживающие капли в нос, жаропонижающие, противокашлевые и отхаркивающие средства).

Большим аденовирусной инфекцией с явлениями гнойного тонзиллита назначали антибактериальные препараты (бензилпенициллин по 500 000 ЕД 6 раз в сутки внутримышечно, при непереносимости - лактамов - макролиды).

В случае отсутствия положительного эффекта или недостаточного эффекта после окончания лечения по протоколу (на 4-й день лечения), а также при развитии осложнений пациенту назначали любое необходимое лечение.

**Клиническое обследование.** Учет основных клинических симптомов и синдромов заболевания производили до начала лечения (0 день) и в течение всего периода пребывания больного в стационаре. Все сведения о больных и получаемых фармакологических эффектах заносили в индивидуальные регистрационные карты.

### **Лабораторные и инструментальные методы исследования**

-общий клинический анализ крови и мочи. Общее клиническое исследование крови (гемоглобин, эритроциты, лейкоциты, лейкоцитарная формула, СОЭ) проводили в клинической лаборатории клиники инфекционных болезней ВМедА до лечения (I период), после окончания приема препарата (4 день лечения, II период) и через неделю после окончания введения исследуемого препарата (10-12 день лечения, III период);

-вирусологическое исследование производили в остром периоде заболевания путем выделения вирусов из носоглоточных смывов на куриных эмбрионах и культурах клеток. Вирусовыделение проводили в НИИЭМ им Л.Пастера (вирусы гриппа А и В) и НИИ гриппа РАМН (аденовирусы, РС- и гер-

песвирусы).

-серологическое исследование сывороток крови проводили в реакциях торможения гемагглютинации (РТГА), связывания комплимента (РСК), иммуноферментном анализе (ИФА) - ретроспективная диагностика этиологии гриппа и других острых респираторных заболеваний. В РТГА определяли титры антител к антигенам вирусов гриппа А (H1N1, H3N2, H2N2, H0N1, Hsw1N1) и В, парагриппа I, II, III типов, в РСК титры антител к антигенам аденовирусной, РС-, хламидийной и микоплазменной инфекций, в ИФА содержание антител классов IgM и IgG в единицах оптической плотности (еоп) к антигенам вирусов гриппа А и В, парагриппа I и III типов, аденовирусам и РС-вирусу. За диагностически достоверное принимали 4-кратное и более увеличение титров антител в РТГА и РСК, а также увеличение оптической плотности на 0,5 еоп и более в ИФА в динамике заболевания. Серологические исследования проводили параллельно и независимо друг от друга в вирусологической лаборатории ЦКДЛ ВМедА, НИИЭМ им. Л.Пастера и лаборатории биотехнологии диагностических препаратов НИИ гриппа РАМН. Парные сыворотки для РТГА и РСК забирали при поступлении и при выписке. Все сыворотки титровались в одном опыте с использованием одной серии для каждого диагностикума производства ООО "ППДП" (г.Санкт-Петербург).

-бактериологическое исследование мокроты (диагностика бактериальных и вирусно-бактериальных ОРЗ);

-бактериологическое исследование мазков с миндалин (при наличии проявлений тонзиллита, бактериального фарингита);

-инструментальное обследование (ЭКГ, пневмотахометрия всем больным, спирография, рентгенография органов грудной клетки и околоносовых пазух по показаниям);

-консультации врачей-специалистов по показаниям.

### **Критерии эффективности препарата**

Клиническую эффективность препаратов оценивали на основании частоты встречаемости и длительности основных синдромов (симптомов) заболевания, частоты развития осложнений (носовые кровотечения, синуситы, пневмония и др.), динамики лабораторных показателей.

При этом учитывали:

- Сроки нормализации температуры.
- Сроки исчезновения симптомов общей инфекционной интоксикации.
- Сроки обратного развития синдромов поражения респираторного тракта.
- Возникновение осложнений в процессе лечения.
- Субъективную оценку больными переносимости препарата.

### **Статистическая обработка результатов исследования**

Математическое обеспечение решения задач исследования проводили с использованием пакета прикладных программ "Statistica for Windows", версия 5. Использовали методы описательной статистики с определением числовых характеристик переменных - средней арифметической (M), средней ошибки выборки

(m<sub>n</sub>). Достоверность различия (p) в малых выборках проверяли по критерию инверсии U Манна-Уитни. Различия относительных величин частоты встречаемости случая в независимых выборках определяли по критерию  $\chi^2$  (хи-квадрат) К.Пирсона.

### Результаты исследования

Этиологическая структура гриппа и других острых респираторных заболеваний в сравниваемых группах обследованных больных представлена в таблице 1.

Таблица 1.  
Этиология гриппа и других острых респираторных заболеваний

№	Этиология ОРЗ	Препарат		p<0,05
		плацебо	рИФН липосомальный	
1	Грипп А	14 (35%)	22 (55%)	-
2	Грипп В	16 (40%)	10 (25%)	-
3	Парагрипп I, II, III типа	-	-	-
4	Аденовирусная инфекция	7 (17%)	6 (15%)	-
5	РС-инфекция	1 (2,5%)	1 (2,5%)	-
6	Микоплазменная инфекция	-	-	-
7	Хламидийная инфекция	1 (2,5%)	-	-
8	Недифференцированные ОРЗ	1 (2,5%)	1 (2,5%)	-

У 5 больных был выделен вирус гриппа В (Санкт-Петербург) штаммы 2450/2002, 2455/2002, 2457/2002, 2459/2002, 2460/2002. Постановка реакции торможения гемагглютинации с выделенным возбудителем выявила диагностическое нарастание титров антител, что позволяет сделать заключение об его этиологической значимости.

Обращает на себя внимание, что в сравниваемых группах больных с равной частотой встречались случаи заболевания гриппом, аденовирусной и респираторно-синцитиальной инфекциями, что делает эти группы по этиологии заболевания сопоставимыми.

Распределение больных по срокам от начала заболеваний до начала терапии испытываемыми препаратами представлено в таблице 2.

Таблица 2  
Распределение больных гриппом и другими ОРЗ по срокам от начала заболеваний до начала терапии препаратом

День болезни – День начала терапии	плацебо	рИФН липосомальный
1	9 (22,5%)	11 (27,5%)
2	21 (52,5%)	21 (52,5%)
3	10 (25,0%)	8 (20%)
Количество больных, поступивших в различные сроки от начала заболевания, было сопоставимо в исследуемых группах.	40 (100%)	40 (100%)

Распределение больных по величине лихорадки и выраженности синдрома общей инфекционной интоксикации при поступлении в стационар представлено в таблице 3.

Таблица 3  
Распределение больных по величине лихорадки и выраженности синдрома общей инфекционной интоксикации при поступлении в стационар, абс (%).

Температура при поступлении		плацебо	рИФН липосомальный
		>39°C	14 (35,0%)
38,1°C - 39°C		26 (65,0%)	31 (77,5%)
37,0°C - 38°C		-	-
Всего		40 (100%)	40 (100%)
Выраженность интоксикации при поступлении	Резко	-	-
	Выражено	39 (97,5%)	39 (97,5%)
	Умеренно	1 (2,5%)	1 (2,5%)
Всего		40 (100%)	40 (100%)

Сравниваемые группы были сопоставимы по величине лихорадочной реакции и выраженности синдрома общей инфекционной интоксикации при поступлении (перед началом приема препаратов).

Влияние сравниваемых препаратов на длительность симптомов общей инфекционной интоксикации представлено в таблице 4.

Таблица 4.  
Частота встречаемости (%) и продолжительность (в днях) симптомов общей инфекционной интоксикации и лихорадки при различных схемах лечения больных гриппом и другими ОРЗ (в днях).

№	Синдромы/симптомы	Длительность симптомов, (M±m <sub>n</sub> )		p<0,05
		плацебо	рИФН липосомальный	
		(n=40)	(n=40)	
		1	2	
1	Инфекционная интоксикация	3,3±0,31	2,1±0,22	1>2
2	Максимальная температура	38,9±0,07	38,8±0,07	-
3	Длительность лихорадки	2,5±0,26	2,2±0,26	-

Данные, приведенные в таблице № 4, свидетельствуют, что средняя продолжительность симптомов общей инфекционной интоксикации (слабость, недомогание, снижение аппетита, головная боль и мышечная боль) была достоверно меньше в группе больных, получавших Реаферон-ЕС-Липинт липосомальный (p<0,05). Выраженность и длительность температурной реакции были одинаковы в обеих сравниваемых группах.

Влияние препаратов (плацебо, Реаферон-ЕС-Липинт липосомальный) на продолжительность (в днях) синдромов поражения респираторного тракта при гриппе и других острых респираторных заболеваний представлено в таблице 5.

Таблица 5.  
Продолжительность (в днях) синдромов поражения респираторного тракта

**при различных схемах лечения больных гриппом и другими ОРЗ**

№	Синдромы	Длительность симптомов в днях, (M±m <sub>x</sub> )		p<0,05
		плацебо (n=40)	рИФН липосомальный (n=40)	
		1	2	
1	Ринит	6,3±0,44 (100%)*	5,9±0,45 (97,5%)	- (-)
2	Фарингит	2,8±0,26 (81,2%)	2,8±0,31 (70,0%)	- (-)
3	Ларингит	2,5±0,36 (35,9%)	2,8±0,55 (27,5%)	- (-)
4	Трахеит	2,2±0,32 (43,6%)	2,4±0,56 (30,0%)	- (-)
5	Бронхит	4,0±0,87 (33,3%)	3,1±0,71 (27,5%)	- (-)
6	Кашель	5,5±0,57 (89,7%)*	4,1±0,41 (95,5%)*	1>2 (-)

\*в скобках указаны частоты встречаемости случая (%)

Выявлена достоверно меньшая длительность кашля у больных, получавших Реаферон-ЕС-Липинт липосомальный, что, вероятно, связано с меньшей длительностью бронхита, который выявляли на основании аускультативного исследования больных (сухие и влажные среднепузырчатые хрипы). У больных, получавших Реаферон-ЕС-Липинт липосомальный, средняя длительность бронхита на 0,9 дня была меньше, чем у больных, получавших плацебо (p>0,05). Отсутствие достоверности этого различия связано с малой частотой встречаемости бронхита в сравниваемых выборках - у 13 (33,3%) и 11 (27,5%) обследованных больных в сравниваемых группах соответственно (табл. 5).

Влияние препаратов сравнения на частоту развития осложнений у больных гриппом и других острых респираторных заболеваний представлено в таблице 6.

Таблица 6.

**Частота развития осложнений (%) у больных гриппом и другими острыми респираторными заболеваниями при различных схемах лечения.**

№	Осложнения	Частота случая, % (абс.)		p<0,05*
		Плацебо (n=40)	рИФН липосомальный (n=40)	
		1	2	
1	Синуит	10,0 (4)	10,0 (4)	-
2	Отит, тубоотит	-	-	-
3	Носовое кровотечение	22,5 (9)	10,0 (4)	1>2
4	Пневмония	10,0 (4)	2,5 (1)	1>2
5	Активная изопреналина величин частоты встречаемости случая в независимых выборках в пределах по критерию Хи-квадрат К. Пирсона	47,5 (19)	32,5 (13)	1>2

Х

встречаемости осложненного течения гриппа и других острых респираторных заболеваний (всего осложнений) была достоверно меньше при включении в комплексную терапию больных гриппом и другими острыми респираторными заболеваниями препарата Реаферон-ЕС-Липинт липосомальный, что, вероятно, связано с наличием у него иммуномодулирующего действия. Достоверное снижение частоты развития носовых кровотечений в группе больных, получавших испытуемый препарат, можно связать с торможением вазопатического действия вирусов гриппа на эндотелиоциты сосудистой стенки (противовирусное действие). Обращает на себя внимание увеличение частоты встречаемости случаев активации герпетической инфекции (Herpes simplex) у больных, получавших Реаферон-ЕС-Липинт липосомальный, что, возможно, связано с активацией внутриклеточных механизмов противовирусной защиты, усилением презентации антигенов на поверхности нервных клеток и цитопатическим действием цитотоксических Т-лимфоцитов, ответственных за элиминацию пораженных вирусом клеток.

Влияние сравниваемых препаратов на гематологические показатели у больных гриппом и другими ОРЗ представлено в таблице 7.

Таблица 7.

**Гематологические показатели у больных гриппом и другими ОРЗ при различных схемах лечения.**

	Параметр, единицы измерения	Период болезни	M±m <sub>x</sub>		P<0,05
			плацебо	рИФН липосомальный	
			1	2	
1	Эритроциты, Ч10 <sup>12</sup>	I	4,9±0,05	4,9±0,04	-
		II	5,1±0,11	5,0±0,00	-
		III	4,9±0,00	5,1±0,00	-
2	Гемоглобин, г/л	I	149,8±1,41	148,6±1,36	-
		II	154,6±2,89	150,5±6,12	-
		III	146,0±0,00	152,0±0,00	-
3	Лейкоциты, Ч10 <sup>9</sup>	I	7,2±0,46	7,8±0,52	-
		II	9,9±3,69	6,9±0,49	-
		III	10,8±4,41	6,2±0,28	-
4	Базофилы, %	I	1,0±0,00	1,2±0,25	-
		II	0,0±0,00	1,0±0,00	-
		III	1,0±0,00	-	-
5	Эозинофилы, %	I	1,6±0,23	1,7±0,13	-
		II	2,9±0,44*	2,9±0,48*	-
		III	2,8±0,37*	2,0±0,26**	1>2
6	Палочкоядерные, %	I	2,6±0,33	2,8±0,28	-
		II	1,5±0,26*	2,1±0,32*	-
		III	1,4±0,21	1,8±0,35*	-
7	Сегментоядерные, %	I	61,2±1,48	59,5±1,79	-
		II	52,5±1,49*	52,7±2,27*	-
		III	51,9±1,67	57,3±1,41	1<2
8	Лимфоциты, %	I	27,9±1,48	28,4±1,70	-
		II	37,9±1,35*	36,9±2,18	-
		III	39,9±1,57*	33,6±1,32	1>2
9	Моноциты, %	I	7,7±0,44	8,1±0,44	-
		II	6,5±0,48*	6,3±0,36	-
		III	6,5±0,33	6,2±0,36	-
10	СОЭ, мм/ч	I	7,6±0,84	6,1±0,69	-
		II	7,8±1,17	5,5±0,62	-
		III	5,8±0,89	5,4±0,81	-

( $p < 0,05$ ) по сравнению с периодом ранней реконвалесценции (II).

По данным таблицы 7 в динамике заболевания к периоду реконвалесценции (7-10 сутки заболевания, III период) у больных, получавших рИФН, отмечено достоверно менее выраженное уменьшение относительного количества сегментоядерных нейтрофилов (57,3 1,41%, в группе сравнения - 51,9 1,67%,  $p < 0,05$ ), а также достоверно менее выраженное увеличение относительного количества эозинофилов (2,0 0,26%, в группе сравнения - 2,8 0,37%,  $p < 0,05$ ) и лимфоцитов (33,6 1,32%, в группе сравнения - 39,9 1,57%,  $p < 0,05$ ) в периферической крови. Представленные данные могут косвенно свидетельствовать о наличии у препарата Реаферон-ЕС-Липинт липосомальный при пероральном его применении системных иммуномодулирующих эффектов, а также противовирусного действия (уменьшение лимфопрлиферации). Последнее коррелирует со статистически значимым снижением длительности продуктивного кашля и частоты встречаемости бактериальных осложнений.

### Выводы

1. Применение препарата Реаферон-ЕС-Липинт липосомальный у больных среднетяжелыми формами гриппа и других острых респираторных заболеваний привело к статистически значимому уменьшению длительности объективных признаков синдрома общей инфекционной интоксикации, продуктивного кашля и частоты встречаемости случаев развития осложненного течения гриппа и других ОРЗ;

2. Пероральное применение препаратов, содержащих интерферон, лецитин, холестерин, витамины Е и С, в терапии гриппа и других ОРЗ характеризовалось хорошей переносимостью. Ни в одном случае побочных явлений зарегистрировано не было.

Ерофеева М.К., Максакова В.Л., Колыванова И.Л., Шадрин А.С., Колокольцов А.А., Николаева В.М., Войцеховская Е.М.

НИИ гриппа РАМН, Санкт-Петербург,  
Тел.: (812) 234-6021 добавочный 26.

ГНЦ ВБ «Вектор», Новосибирск,  
Тел.: (3832) 36-65-00 добавочный 164.

## Оценка эффективности экстренной профилактики гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций с помощью генно-инженерного препарата Реаферон-ЕС-Липинт

### Резюме

Проведены эпидемиологические испытания генно-инженерного препарата «Реаферон-ЕС-Липинт липосомальный» (альфа-2-интерферон) с целью экстренной профилактики заболеваний гриппом и другими острыми респираторными вирусными инфекциями в период локальной полиэтиологичной эпидемической вспышки в военном училище. Использован метод «двойного слепого контроля» т.е. рандомизация групп наблюдения и применение шифрованных препаратов Реаферон-ЕС-Липинта и плацебо. Реаферон-ЕС-Липинт по 500000 МЕ и плацебо применяли перорально два раза в неделю в течение 4-х недель. Негативного побочного действия не отмечено. Из 309 курсантов, принимавших Реаферон-ЕС-Липинт, заболело 24 человека (7,8%), из 303, принимавших плацебо, - 53 человека (17,5%). Индекс эффективности 2,2 ( $P > 0,001$ ). В защищаемой Реаферон-ЕС-Липинтом группе сократилась средняя продолжительность заболевания (на 1,3 дня), частота осложнений (до 16,7% при 26,4% в контроле). По окончании непродолжительного курса профилактического приема Реаферона не возникает второй волны заболеваемости. Это означает, что под защитой Реаферона восприимчивые к определенным возбудителям люди переносят клинически не проявляющиеся и легкие формы инфекционного процесса с развитием стойкого специфического иммунитета, т.е. происходит проэпидемичивание контингента.

### Ключевые слова.

Интерфероны. Грипп. Профилактика.

### Введение

Новые лекарственные средства с этиотропной направленностью действия по мере накопления положительных результатов клинических наблюдений неизбежно рассматриваются в перспективе расширения масштабов их использования не только для терапии инфекционных больных, но и для здоровых людей с целью экстренной профилактики - превентивного лечения заболеваний (5). При этом возникают дополнительные требования к препаратам, способам и условиям их применения. Если при лечении больных под наблюдением врача нередко приходится мириться с нежелательными побочными эффектами препаратов, небезопасными инвазивными методами их введения, то при профилактическом назначении этиотропных веществ для перорального приема полностью исчезают существенные побочные явления, присущие инъекциям препарата.

Одновременно увеличивается время поступления и циркуляции интерферона в крови (8).

В наших наблюдениях Реаферон-ЕС-Липинт применялся с целью экстренной профилактики гриппа и других ОРВИ.

### Материалы и методы

Под наблюдением находился коллектив интернатного типа (военное училище), в котором было 625 молодых мужчин в возрасте от 18 до 28 лет. Общение курсантов внутри коллектива (на занятиях, в казармах и прочее) было интенсивным, а контакты с населением города в период наблюдения ограниченными.

Вакцинация против гриппа в данном коллективе не проводилась.

Перед началом курса профилактического применения препаратов, шифрованных по номерам серии, каждую из 30 учебных групп разделили по таблице случайных чисел на 2 подгруппы по 10-12 человек. Случайным способом определили, какая из подгрупп получит препарат одной серии, а какая другой.

Такое распределение наблюдаемого контингента обеспечивало равную вероятность инфицирования возбудителями респираторных инфекций в каждой подгруппе. Таким образом, единицей выборки была рандомизированная подгруппа (кластерный метод), единицей наблюдения - человек.

От каждого курсанта-добровольца получено информированное согласие на участие в наблюдении. 13 курсантов выбыли из наблюдения по разным причинам. Испытуемые препараты Реаферон-ЕС-Липинт и плацебо - получены от производителя ЗАО «Вектор-Медика» (г. Новосибирск, Кольцово) в лиофильно высушенном виде в ампулах. Раскрытие шифра поступило после составления итоговых таблиц и статистической обработки результатов. Ампула с Реафероном-ЕС-Липинтом (одна доза) содержала 500000 МЕ основного препарата, а также лецитин (75 мг), холестерин (10 мг), витамины Е (10 мг) и С (15 мг), сахарозу, натриевые соли хлоридов и фосфатов. В ампуле плацебо содержались те же вещества за исключением интерферона альфа-2. Непосредственно перед использованием для восстановления липосомальной структуры в ампулы добавляли по 2 мл дистиллированной воды, встряхивали 1-5 минут до образования однородной суспензии.

Препараты применяли перорально за 30 минут до обеда 2 раза в неделю (по понедельникам и четвергам) в течение 4-х недель. Наблюдение продолжалось 8 недель, включая период профилактического курса приема препаратов, и еще в течение 4-х недель после курса.

Ежедневно проводился опрос всех наблюдаемых о состоянии здоровья и о субъективной оценке переносимости препаратов. Перед приемом препаратов осуществлялся медицинский осмотр курсантов с измерением температуры тела. Выявленные больные находились до выздоровления в стационаре медицинской службы училища, где получали лечение без терапевтического применения Реаферона, но и без прерывания профилактического курса.

Для определения этиологии гриппозных заболеваний проводили серологические исследования парных проб крови 31 больного с использованием реакции торможения гемагглютинации (РТГА) и иммуноферментного анализа (ИФА).

Вирусологически с целью изоляции вирусов гриппа исследованы носоглоточные смывы от 24 больных.

### Результаты и обсуждение

Переносимость Реаферон-ЕС-Липинта была хорошей, не наблюдалось ни одного случая жалоб и объективных данных о побочных явлениях и аллергических реакциях.

В марте-апреле 2002 г. когда проводилось данное исследование, в г. Санкт-Петербурге наблюдались разрозненные вспышки гриппа и ОРЗ в отдельных коллективах. Всего в наблюдаемом нами коллективе гриппом и ОРЗ переболело 109 человек (17,8%). Из числа лабораторно обследованных больных по данным ИФА с учетом микст-инфекций грипп типа А подтвержден в 6 случаях (19,3%), грипп типа В у 9 больных (29,0%), аденовирусная инфекция у 25,8% обследованных, парагрипп 1-го типа у 16,1%, РС-вирусная инфекция у 6,4% больных.

Из носоглоточного смыва одного больного изолирован вирус гриппа типа В.

Таким образом, гриппоподобные заболевания в коллективе имели разную этиологию с превалированием вирусов гриппа типа В.

До начала приема препаратов группы наблюдения (основная и контрольная) по показателям заболеваемости ОРВИ не отличались друг от друга. С первой недели приема препаратов произошло снижение заболеваемости в защищаемой группе по сравнению с контрольной (табл. 1).

Таблица 1.  
Заболеваемость гриппом и другими ОРВИ в наблюдаемом коллективе по неделям (март-апрель 2002 г.)

Препарат	Число набл.	Показатели	Недели наблюдения						
			1	2	3	4	1-4	5-8	1-8
Реаферон-ЕС-Липинт	309	Абсол. число больных	3	4	11	6	24	15	39
		На 100	1,0	1,3	3,6	1,9	7,8±1,5 <sup>xx</sup>	4,8±1,2 <sup>xx</sup>	12,6±1,9 <sup>xx</sup>
		Индекс эффект-ти	5,6	2,3	1,6	1,6	2,2	1,2	1,8
		Коэфф. эффект-ти %					54,5	16,6	44,7
Плацебо	303	Абсол. число больных	17	9	17	10	53	17	70
		На 100	5,6	3,0	5,6	3,3	17,5±2,2	5,6±1,4	23,1±2,4

xxP<0,05

В течение всего курса в основной группе заболело 24 человека (7,7±1,5%), в контрольной 53 человека (17,5±2,2%). Различия между группами статистически существенны (P<0,001). Кратность различий (индекс эффективности) составила 2,2 раза, коэффициент эффективности (показатель защищенности) 54,0%.

Некоторое положительное последствие, отмеченное в течение 4-х недель по окончании профилактического курса, статистически несущественно (P>0,05). Однако важно заметить, что не было повышения заболеваемости в основной группе.

В противном случае, следовало бы считать, что профилактический курс фактически не защитил восприимчивых людей, а просто отодвинул на некоторое время сроки заболевания. Поскольку повышения заболеваемости после завершения курса в защищаемой группе не произошло, то можно полагать, что под защитой Реаферона значительная часть восприимчивых к определенным вирусам людей перенесла инфекционный процесс в бессимптомной, клинически не проявляющейся форме с развитием долговременного специфического иммунитета. Такое явление было демонстративно показано нами ранее при проведении экстренной профилактики гриппа типа А с помощью ремантадина и других препаратов (1,2,5).

Таким образом, курс экстренной профилактики обеспечивает отнюдь не эфемерную защиту и после его окончания остается полезный иммунологический след. Наряду со снижением вероятности заболевания в основной группе отмечено более легкое течение тех случаев ОРВИ, которые не удалось предотвратить. Средняя продолжительность лихорадки у больных в основной группе составила 2,2 дня, в контрольной 2,8 дня ( $P < 0,05$ ), температура  $> 38,6$  С - у 1 больного (5,5%) и у 6 больных (14,8%), средняя продолжительность болезни  $5,0 \pm 0,4$  дня и  $6,3 \pm 0,5$  дня соответственно, число осложнений  $16,7 \pm 7,6\%$  и  $26,4 \pm 6,1\%$ .

### Выводы

При пероральном приеме препарата Реаферон-ЕС-Липинт липосомальный по схеме 2 раза в неделю в течение 4-х недель отмечена хорошая его переносимость, отсутствие побочных явлений и аллергических реакций.

Профилактический прием препарата способствовал снижению частоты ОРВИ в 2,2 раза ( $P < 0,001$ ), более легкому течению заболеваний, сокращению вероятности осложнений.

Поскольку по окончании курса заболеваемость не возрастала, то есть основания полагать, что восприимчивые люди перенесли под защитой Реаферон-ЕС-Липинта клинически не проявившиеся формы инфекционного процесса с последующим развитием стойкого специфического иммунитета.

### Литература

1. Ерофеева М.К. и др. Оценка эффективности применения препарата Иммунал с целью профилактики гриппа и других острых респираторных заболеваний // *Terra Medica* 2000. - №4. - с. 37-39.
2. Ерофеева М.К. и др. Реаферон-ЕС-липид липосомальный для профилактики гриппа и ОРЗ. «Медицинская иммунология» 2003. - Т.5. - №3-4. - с. 328-329.
3. Ершов Ф.И. Антивирусные препараты. Справочник. М Медицина 1998. 192 с.
4. Ершов Ф.И., Газулахова Е.Б. Индукторы интерферона: новое поколение иммуномодуляторов. // *Вестник РАМН* 1999. - №4. с. 52-56.
5. Карпунин Г.И. (ред.) Грипп. СПб. Гиппократ. 2001. 360 с.
6. Кетлинский С.А., Калинина Н.М. Иммунология для врачей СПб. Гиппократ. 1998. 156 с.
7. Киселев О.И. и др. Антивирусные препараты для лечения гриппа и ОРЗ. Дизайн препаратов на основе полимерных носителей. СПб. 2002. 132 с.
8. Колокольцов А.А., Камский Л.П. Реаферон-ЕС-липид. // Новосибирск, Кольцово. Вектор-фарм. 2002. 30 с.
9. Маркин В.А. Неспецифические противовирусные препараты: надежды и реалии (обзор литературы). // *Военно-медицинский Журнал* 2000. - №8. с. 51-60.
10. Пастушенко В.Л. и др. Лекарственные растения // СПб. 1998. 382 с.
11. Селькова Е.П. и др. Оценка профилактического эффекта амиксина в отношении острых респираторных вирусных инфекций // *Журнал Микробиология*. 2000. - №1. с. 42-46.
12. Фрейдлин И.С. Имунная система и ее дефекты. СПб. Полисан. 1998. 156 с.
13. Monto A.S. et al. Zanamavir in the prevention of influenza among healthy adults: a randomised controlled trial // *JAMA*. 1999. v. 282. suppl.1. p. 31-35.

Змызгова А.В., Земскова Л.Н., Кузнецова Е.Н., Колокольцов А.А.

НИЦ «Озонотерапия», г.Москва,  
Тел.: (095) 252 86-05

### Первый опыт применения перорального липосомального рекомбинантного альфа-2b интерферона (Рреаферона-ЕС-Липинта) для лечения больных ХВГС

Для лечения больных хроническим вирусным гепатитом С использовали первый отечественный липосомальный рекомбинантный ИФН альфа-2b «Рреаферон-ЕС-Липид» (Липид) для перорального применения, производства ЗАО «Вектор-Медика», регистрационное удостоверение №000821 / 01 2001г.

Под наблюдением в течение первых 3-х месяцев находились 60 больных ХВГС: 36 мужчин и 24 женщины, средний возраст которых составил  $30,3 \pm 1,9$  лет. Преобладали больные с умеренной степенью активности гепатита. Липид получали по 2 млн. ЕД через день. 30 человек из них (I группа) находились на монотерапии, и 30 человек (II группа) получали Липид в комплексе с веро-рибавирином в дозе 800 - 1000 мг в сутки.

Переносимость Липинта была хорошей.

При комбинированной терапии наблюдались следующие побочные эффекты у 23% больных: появление или усиление слабости, головокружения, неприятные ощущения в эпигастральной области, повышение непрямого билирубина.

Выявлено положительное влияние на клинико-лабораторные показатели. Сроки уменьшения или исчезновения основных клинических признаков заболевания были такими же, как при лечении парентеральными формами альфа-интерферона.

При монотерапии отмечалось более быстрое снижение активности АЛТ, уровень которой уже через 2 недели снизился на 50%, а при комбинированной терапии подобное снижение (59% от первоначального уровня) отмечено лишь через 3 месяца.

Виремия к этому времени в 1-ой группе снизилась на 45%, а во второй на 26% от исходных показателей.

Отмечался положительный эффект проводимой терапии при исследовании иммунного статуса. За 3 месяца лечения у подавляющего числа больных в обеих группах произошли существенные сдвиги: увеличилось количество НК-клеток, уменьшилось количество нулевых клеток, исчез (или значительно уменьшился) дисбаланс как в Т-, так и в В-клеточном звене иммунитета. Установлено индуцирующее влияние Липинта на систему интерферона.

Получены обнадеживающие результаты применения Липинта в лечении больных ХВГС, выражающиеся хорошей переносимостью препарата, отсутствием побочных эффектов, индуцирующим влиянием на систему интерферона, скоростью снижения ферментемии и виремии.

Бажутин Н.Б., Золин В.В., Колокольцов А.А.,  
Таргонский С.Н.

ДГУ ПП «Вектор-Фарм», ГНЦ ВБ «Вектор», Новосибирск,  
Тел.: (3832) 36-61-43

## Перспективы применения липосомальных препаратов в медицинской практике

**Липосомы** - микроскопические сферические частицы, заполненные жидкостью, их мембрана (оболочка) состоит из молекул тех же природных фосфолипидов, что входят в состав клеточных мембран. Водорастворимые (гидрофильные) лекарственные вещества могут быть заключены во внутреннее водное пространство липосом, а жирорастворимые (гидрофобные) включаются в бислойную липидную мембрану. В последнее время липосомы находят всё большее признание в мире как перспективные носители лекарственных веществ, поскольку в многочисленных клинических испытаниях было показано, что при введении в составе липосом лекарства более эффективны и менее токсичны, чем при их введении в свободном виде.

Достоинства липосом как носителей лекарств очевидны: полученные из природных фосфолипидов липосомы, в отличие от полимерных систем доставки лекарств, полностью биodeградируемы и биосовместимы, пригодны для включения широкого круга фармакологических агентов, в том числе ферментов, гормонов, витаминов, антибиотиков, иммуномодуляторов, цитостатиков. Включенные в липосомы лекарственные вещества оказываются более устойчивыми в организме, так как изолированы липидной мембраной от повреждающих воздействий внешних условий, в частности от разрушения в желудочно-кишечном тракте, и, в свою очередь, в меньшей степени оказывают общетоксическое действие на организм. Уникальной особенностью липосом является возможность доставки лекарственных препаратов внутрь клеток, с которыми они взаимодействуют путём слияния или эндоцитоза. Модифицируя мембрану липосом молекулами, обеспечивающими узнавание клетки или органа-мишени, можно осуществлять направленный транспорт лекарств.

Особый интерес вызывает возможность орального применения липосомальных белковых препаратов, отличающая их от традиционных форм, быстро деградирующих в желудке. Хотя механизм всасывания липосомальных препаратов в желудочно-кишечном тракте до конца не ясен, сообщений об их эффективности при пероральном приёме в литературе достаточно много. Так, например, несмотря на неоднозначные результаты по пероральному применению липосомального инсулина при лечении сахарного диабета, исследования в этом направлении продолжают, а некоторые фирмы предполагают наладить промышленный выпуск липосомального инсулина для медицинского применения [1,2]. Разработанный в ЗАО «Вектор-Медика» совместно с ГНЦ ВБ «Вектор», г. Новосибирск, липосомальный генно-инженерный альфа-2b интерферон (Реаферон-ЕС-Липинт) для энтерального применения оказался эффективен при многих вирусных и ассоциированных с ними заболеваниях

человека. В целом ряде клинических испытаний, проведенных в ведущих медицинских центрах страны, таких как ЦНИИ эпидемиологии МЗ РФ, НИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РФ, ГНЦ институт иммунологии МЗ РФ, институт гриппа, были получены положительные результаты у взрослых и детей при лечении острого и хронического гепатита В, как свободного, так и ассоциированного с гломерулонефритом, гриппа, ОРЗ, атопических заболеваний, таких как риноконъюнктивит и бронхиальная астма. Спектр терапевтической активности Реаферон-ЕС-Липинта для перорального применения постоянно расширяется, так как продолжающиеся клинические испытания выявляют всё новые нозологические формы заболеваний, при лечении которых он эффективен. Очень важно, что липосомальный интерферон, в отличие от инъекционной формы, хорошо переносится больными. При его применении не обнаруживаются побочные эффекты, иногда сопровождающие парентеральное применение интерферона, такие как повышение температуры, озноб, утомляемость, кожные высыпания, лейко- и тромбоцитопения. Естественный путь введения - через рот-делает препарат незаменимым в педиатрической практике. Существенно, что при пероральном приёме липосомальных препаратов отсутствует риск передачи с иглой вирусов СПИДа и гепатита.

При необходимости направленного транспорта лекарственного вещества к органам ретикуло-эндотелиальной системы (селезёнка, печень и т.д.), использование липосом автоматически решает эту проблему в силу тропности липосом к органам РЭС. В настоящее время хорошо разработана система применения и лечения антибактериальными препаратами в липосомах так называемых "инфекций РЭС". Доказана эффективность подобных препаратов при многих заболеваниях (лейшманиоз, сальмонеллез, брюшной тиф, бруцеллез, малярия и др.), появились работы по использованию липосомальных противовирусных препаратов при герпесе, вирусном гепатите, лихорадке долины РИФТ, ВИЧ - инфекции в эксперименте на животных. В Ставропольском научно-исследовательском противочумном институте к концу 2003 года планируется наладить выпуск 7 новых липосомальных препаратов для лечения особо опасных инфекций, таких как сибирская язва, туляремия, бруцеллёз [3].

При парентеральном введении распределение липосом в организме зависит от состава липосомальной мембраны, их размера, заряда, других химических и физических параметров везикул и иммобилизованных в них веществ, способа введения. Так, например, после подкожного введения основное количество липосом депонируется в месте введения и элиминируется оттуда преимущественно лимфогенным путём. Таким образом, местное введение липосомальных препаратов является оптимальным способом для их доставки в регионарные лимфоузлы [4]. При внутримышечном введении липосомы способны создавать депо препарата в месте введения, скорость элиминации из депо зависит от размера и свойств липосом и составляет от нескольких часов в случае мелких липосом, до нескольких дней в случае крупных. Мелкие бислойные липосомы, в отличие от крупных, при внутривенном или внутримышечном введении гораздо быстрее проникают в кровеносное русло, что указывает на ограниченную способность последних проходить через капилляры и мембраны сосудов [5]. При внутривенном введении мелкие липосомы выводятся из кровотока медленнее, чем большие [6].

Для повышения тропности липосом к определённым органам и тканям их изготавливают из фосфолипидов, изолированных из этих органов, или фиксируют на поверхности специфические антитела против соответствующих тканевых антигенов, или применяют так называемые молекулы-посредники, обладающие двумя типами сродства: с одной стороны к клеткам макроорганизма, с другой к липосоме [7]. По мнению ряда исследователей, липиды в определённой степени участвуют в узнавании клеток, так как каждому типу мембран соответствует определённое, характерное только для него соотношение полярных липидов [8]. В процессе узнавания важную роль играют также гликолипиды (ганглиозиды), участвующие в межклеточных взаимодействиях и являющиеся специфическими рецепторами ряда биологически активных веществ [9]. То есть, механизм взаимодействия липосом с клетками определяют не только фосфолипиды, но и ганглиозиды, входящие в состав липосом. Изучение распределения липосом, содержащих фосфатидилхолин, холестерин и гликолипид, при внутривенном введении в организм показало, что наилучшим гликолипидом для липосом в отношении их переноса в ткани головного мозга и печени является сульфатид, в ткани селезёнки – ганглиозиды, в ткани лёгких – сфингомиелин [7]. Так, например, человеческий интерферон, иммобилизованный в липосомы, мембрана которых построена из фосфатидилхолина, холестерина и сульфатида, после внутрибрюшинного введения в большей степени обнаруживается в крови, печени, селезёнке и опухолевой ткани мозга [10].

В случае необходимости локального воздействия на клинический процесс, для исключения системного действия на организм, целесообразно местное применение лекарственных препаратов.

Липосомальные препараты по сравнению с традиционными лекарственными формами для наружного применения, такими как мази и гели, обладают большей способностью проникать в кожу и волосы, а потому они более доступны для живых клеток – мишеней. Установлено, что липосомы интенсифицируют процессы взаимодействия активных веществ с кожей при лечебной наружной терапии, что приводит к повышению терапевтической эффективности иммобилизованных в них лекарственных веществ. Вероятнее всего такой эффект вызван слиянием липосом с липидными ламеллами, не доходя до базального слоя, и высвобождением их внутреннего содержимого. Подвижные липиды липосом встраиваются в липидные ламеллы, таким образом, увеличивая «жидкость» барьера, что приводит к увеличению проницаемости. Другим важным путём проникновения липосом и их содержимого вглубь кожи являются волосяные фолликулы. Эффективность трансдермального липосомального переноса лекарственных веществ можно усиливать, используя методы ионо- и фонофореза [11].

Многие исследователи считают, что удешевление применения вакцин путём использования липосом в качестве вспомогательных средств (адьювантов) для усиления их действия вместо традиционных дорогостоящих и не обладающих специфичностью действия веществ представляет собой ближайшую перспективу.

По мнению Марка Дж. Остро, вице-президента "Liposome Company" (USA), занимающей ведущее положение в мире в развитии липосомной технологии, в ближайшее время не менее 15 новых курсов терапии, основанных на липосомной

технологии, найдут своё применение в практике здравоохранения. По оценке американских специалистов, в ближайшее время продажа липосом в качестве средств доставки составит 20-25% мирового рынка средств доставки лекарственных препаратов [12]. Ведущее положение в исследованиях и разработках липосомальных форм введения лекарственных средств занимают три американские компании The Liposome Company (TLC), Liposome Technology Inc. (LTI), Vestar. Благодаря их исследованиям на рынок уже введены липосомальный амфотерицин В (TLC) для лечения системных микозов, противоопухолевые липосомальные препараты даунорубин (Vestar), доксорубин (TLC Dox 99), цисплатин (TLC). Целый ряд препаратов находится на завершающих фазах клинических испытаний, это и липосомальные вакцины против гриппа и меланомы, противодиабетический комплекс инсулин-липосомы, противовирусные нуклеозиды для лечения СПИД, серия липосомальных бронхорасширяющих препаратов и многие другие [12].

Рассмотренный материал хотя и не охватывает все области возможного применения липосом в качестве средств доставки лекарств, но безусловно свидетельствует о широких возможностях использования липосом в медицине.

Разумеется, перед создателями липосомальных препаратов стоит много проблем, требующих дальнейших исследований в данной области. Необходимо совершенствовать технологию производства липосомальных препаратов, добиваться большей стабильности готовых лекарственных форм. Однако, достигаемая высокая терапевтическая эффективность и безопасность, как показывает опыт применения отечественного липосомального интерферона, искупает многочисленные трудности разработки и производства препарата. Вместе с тем, очень осторожно и с проведением полной программы испытаний следует подходить к применению в практической медицине липосом, приготовленных из синтетических, полимеризованных липидов. Несомненно, такие материалы очень перспективны, например, за счет увеличения времени циркуляции лекарств в кровотоке, однако их использование требует тщательного устранения известных проблем с токсичностью и плохой биодegradацией полимерных носителей. Так, для производства пищевых продуктов, косметических и лекарственных средств, и в Европейском союзе, и в инструкциях Управления по контролю за качеством пищевых продуктов, медикаментов и косметических средств США (FDA) (13), разрешено без ограничений использование только природного лецитина.

Бурное развитие нанотехнологий наблюдается в настоящее время во многих направлениях науки и техники, и медицина, как показывает опыт использования наночастиц липосом, не остается в стороне. Подводя итог вышесказанному, можно отметить, что липосомальные формы лекарств уже сегодня занимают определенную нишу в клинической практике. И в дальнейшем будут широко востребованы на фармацевтическом рынке.

#### Литература

1. Dapergolas G., Gregoriadis G. Hypoglycaemic effect of liposome-entrapped insulin administered parenterally and intragastrically into rats // *Lancet*. 1976. V.2. P.824-827.
2. Manosroi A., Blume A. et al. Thermodynamic characteristics of human insulin deae-

- dextran complex entrapped in liposomes // *Drug. Dev. and Ind. Pharm.* 1990. V.16, N 5. P.837-854.
3. Ефременко В.И. Открытия учёных дорого стоят // *Фармацевтический вестник*. 2003.- N 27.- С. 22.
  4. Шраер Т.И., Семченко С.Б. Направленный транспорт липосом в условиях ауто- и аллотрансплантации // Тез. Докл. II Российск. национ. конгресса «Человек и лекарство» (10-15 апреля 1995).- М., 1995. - С.292.
  5. Dapergolas G., Neerunjun E.D., Gregoriadis G. Penetration of target areas in the rat by liposome associated bleomycin, glucose oxidase and insulin // *FEBS Lett.*- 1976. V.63.- P. 235 239.
  6. Juliano B.L., Stamp D. The effect of particle size and change on the clearance rates of liposomes and liposome encapsulated drugs // *Biochem. Biophys. Res. Com.*-1975.- V.63.- P.651-658.
  7. Медикаментозное преодоление анатомических и клеточных барьеров с помощью липосом / Под ред. Кузьяковой Л.М., Ефременко В.И., Ставрополь, 2000.-170с.
  8. Саатов Т.С., Исаев Э.И., Бурханов С. А. Аутологичные липосомы // *Вестн. акад. мед. наук СССР.*- 1990. N8.- С.47-50.
  9. Ефременко В.И., Нарбутович Н.И., Ходова Н.Ф., Подзолкова Г.Г. Ганглиозиды рецепторы бактериальных токсинов и других биологически активных веществ // *Аннотированный библиографический указатель отечественной и зарубежной литературы 1976-1986 гг.* Волгоград, 1988. 202 с.
  10. Kato K., Yoshida J. et al. Liposome entrapped human interferon в. Inst pharmacokinetics and antitumor activity against human Brain tumor cells // *J. Clin. Biochem. and Nutr.*-1988.- V.4, N2. P.139-147.
  11. Оксина О.Э., Копыт С.Н., Маевский Е.И. Косметологические транспортные системы // *Сырьё и упаковка*. 2003.- N4.- С.26-27.
  12. Варпаховская И. Липосомальные формы лекарственных средств // *Ремедиум*.- 1999.- N5.- С.68-70.
  13. Даниельс Р. Галенические формы современных средств по уходу за кожей // *Сырьё и упаковка*. 2003.- N4.- С.21-22.

Антонова Т.В., Шевалдин А.Г., Беляева Т.В.

Государственный медицинский университет  
имени академика Павлова, г. Санкт-Петербург  
Тел.: (812) 238-70-58 / 274-83-03

## **Лечение больных хроническим гепатитом препаратом Реаферон-ЕС-Липинт**

Общепринятая стандартная схема этиотропного лечения хронического гепатита С (ХГС), предусматривающая парентеральное введение препаратов рекомбинантного альфа-интерферона в дозе 3 млн МЕ, 3 раза в неделю, в течение 6-12 месяцев, имеет невысокую эффективность, сопряжена с побочными действиями препарата и неудобством длительного парентерального применения. Поиски новых схем лечения больных ХГС идут в нескольких направлениях. Возможной альтернативой может быть схема терапии препаратами интерферона для энтерального введения.

Препарат Реаферон-ЕС-Липинт содержит в 1 флаконе 0,5 млн МЕ рекомбинантного интерферона альфа-2, 10 мг токоферола, 1,5 мг аскорбиновой кислоты. Комплекс заключен в липосомы, лиофильно высушен.

Под наблюдением находились 20 больных ХГС в возрасте от 17 до 44 лет (10 больных моложе 29 лет). Продолжительность ХГС, которую оценивали от момента первичного установления диагноза ГС, составила в среднем 3 года.

По генотипам вируса ГС больные распределились следующим образом: 1b-9 человек, 1b+3a - 2, 1b+2 - 1 (всего, с генотипом 1b и его комбинациями, 12 больных), у пяти больных выявлен генотип 3a, у трех - 2. Эпидемиологически известно, что трое больных практиковали внутривенное потребление наркотиков до 2001 года (героиновая наркомания), трое перенесли многократные стоматологические манипуляции, два пациента в свое время получали массивные гемотрансфузии по неотложным показаниям, шесть пациентов делали татуировки, у остальных механизм инфицирования ВГС не установлен. У семи больных отмечались различные сопутствующие заболевания преимущественно вне обострения. По данным УЗИ, у шести больных имело место диффузное изменение структуры печени.

На момент начала лечения средний показатель активности АлАТ составил 90,95 мкмоль/л, уровень билирубина - 13,22 мкмоль/л. У всех больных отмечалась гепатомегалия, у четырех - умеренно выраженный диспепсический синдром, в шести случаях астеновегетативные жалобы. При количественном определении РНК ВГС в ПЦР ориентировочный уровень виремии составил: у двух больных менее 100 копий ДНК, у одиннадцати от 100 до 4 тыс. копий ДНК, у пяти больных свыше 4000 копий ДНК.

Препарат назначали ежедневно 10 дней по 1 млн МЕ 2 раза в день, затем 30 дней по 0,5 млн 2 раза в день, затем 0,5 млн МЕ 1 раз в день. Все больные отмечали удовлетворительную переносимость препарата. В течение первых 3-4-х дней от начала лечения одна больная испытывала легкое недомогание, двое больных жаловались на задержку месячных в течение не более 1 недели. У одной больной в нача-

ле терапии наблюдался аллергический дерматит, а в 4-х случаях были кратковременные жалобы диспепсического характера. Во всех случаях лечение в течение первых 1,5 месяцев сопровождалось заметным субъективным улучшением самочувствия: исчезли признаки астении, больные отмечали улучшение работоспособности, отсутствие диспепсических жалоб; у 50% больных повысился уровень гемоглобина крови.

Контрольное лабораторное исследование провели через 3 месяца от начала лечения.

Более чем у половины больных выявлено снижение активности АлАТ или сохранение ее низких значений. У каждого третьего больного произошло значительное снижение уровня вирусемии вплоть до неопределяемого уровня. Изучение эффективности предложенной схемы терапии ХГС продолжается.

Новосибирская государственная медицинская академия

### **Опыт использования Реаферона-ЕС и Реаферона-ЕС-Липинта у детей с хроническим гепатитом В**

Цель настоящей работы - анализ и сопоставление переносимости, ранних и отсроченных эффектов Реаферона-ЕС(Р) и Реаферона-ЕС-Липинта (Р-Л) у 29 детей с хроническим гепатитом В (ХГВ). Среди пациентов было 20 (69%) мальчиков и 9 (31%) девочек. Возраст и «стаж» болезни к моменту постановки диагноза составили  $4,7 \pm 3$  (1-13, 7) лет и  $4,4 \pm 2,8$  (0,8-10) лет соответственно. Продолжительность наблюдения за детьми до начала лечения Р или Р-Л колебалась от 6 мес. до 8 лет ( $2,5 \pm 2$ ); после лечения от 1 года до 10 лет ( $4,5 \pm 2,1$ ) и общая продолжительность - от 3-х до  $11,7$  ( $6,7 \pm 2,7$ ) лет. 9 (31%) больных инфицировались перинатально. Базовые показатели всех пациентов с ХГВ перед началом лечения были следующими: клинические проявления зарегистрированы у 22 детей (76%) в виде диспепсического синдрома (6/21%), абдоминального (6/21%), геморрагического (3/10%) и астенического (2/7%), по данным УЗИ у всех наблюдаемых выявлялись признаки диффузных изменений печени и у 17 (59%) косвенные признаки хронического холецистита. Средние показатели активности ферментов АЛТ достигали  $2,4 \pm 1,1$  (0,8-4,2) ммоль/л; АСТ-  $1 \pm 0,6$  (0,1-2,1) ммоль/л; у всех выявлялась ДНК ВГВ в сыворотке и ткани печени (от 0,3-3000 pg/ml), HbsAg (от 8-300 мкг/мл), а также антитела к Hbsor IgM, Hbe и Hbsor IgG. В тоже время, у 2 (7%) отсутствовал HbeAg и у всех - антитела к HBsAg. Гистологический индекс степени активности (ГИСА) при проведении диагностической (первой) биопсии печени составил  $28,3 \pm 9,2$  (16-46) баллов, фиброз  $7,1 \pm 2,9$  (4-12) баллов. Также выявлена корреляционная зависимость между активностью АЛТ и ГИСА ( $r=0,77$ ;  $p=0,004$ ). У 4-х детей (13,8%) выявлялись маркеры аутоиммунного гепатита (АСМА 1:20-1:40 и ЛКМ 1:20). У 10 матерей (34,5%) до начала лечения детей определялась ДНК ВГВ.

Реаферон-ЕС получали 20 детей (по 5млн ед/мл 3 раза в неделю в/м в течение 25-26 нед; период полувыведения препарата составляет 12 час). Реаферон-ЕС-Липинт представляет собой липосомальную форму альфа2b интерферона с адресной доставкой к печени и период его полувыведения в 2 раза больше. Реаферон ЕС-Липинт получали 9 детей (перорально 2 раза в день по 0,5-1,0 млн. ед. в течение 10 дней, затем 0,5-1,0 млн. ед. через день в течение 25-26 нед.).

При назначении Реаферон-ЕС возникали следующие обратимые побочные явления: гриппоподобный синдром в течение 1-5 недель у 19 (95%) детей; снижение массы тела на 0,5-2 кг (в течение 2-го 3-го мес. терапии) - у 13 (65%); гнездная алопеция с 4-й и 8-й недель - у 2 (10%); тромбоцитопения до  $93-164 \cdot 10^9$ /л через 2-8 недель у 6 (30%); легкая депрессия у 1 (5%) с 5-й недели.

При назначении Реаферон-ЕС-Липинт у 1 ребенка (11%) на 6 неделе лечения констатирована транзиторная тромбоцитопения до  $168 \cdot 10^9$ /л.

Полный и стойкий ответ на при лечении Реаферон-ЕС получен у 9 детей (45%). При этом стойкая нормализация АЛТ к 12 и к 19-26 нед. лечения наблюдалась соответственно у 4-х и 4-х (44%-44%) детей. К 36 неделе после окончания

лечения активность АЛТ нормализовалась у 1 наблюдаемого (11%). Средние показатели активности АЛТ в группе «ответивших» на лечение составили: - до лечения (1)  $2,45 \pm 0,4$  (2-3,1) ммоль/л, к окончанию лечения (2) -  $0,94 \pm 0,2$  ммоль/л (0,4-1,6,  $p_{1,2} = 0,0003$ ). К окончанию наблюдения, продолжавшемуся от 2-3,5 лет после лечения (3), уровень АЛТ составил  $0,24 \pm 0,1$  ммоль/л (0,15-0,5;  $p_{2,3} = 0,001$ ). Стойкое прекращение выявления ДНК вируса гепатита В в сыворотке крови наблюдали у 5 (56%) пациентов к 12 неделе лечения, у 3-х (33%) - к 25 неделе лечения, и у 1 (11%) - к 28 нед. после окончания лечения. Отсутствие ДНК ВГВ в ткани печени констатировали при проведении контрольных (повторных) биопсий у 5 (56%) больных, ответивших на лечение, спустя 26 нед. после завершения терапии Реафероном-ЕС, а у 4-х (44%) - через 70 и 122 нед. соответственно. ГИСА «ответчиков» до лечения (1) составил  $23,9 \pm 6,9$  (15-31) баллов, а после лечения (2) -  $10,8 \pm 3$  (7-15) баллов,  $p_{ГИСА1,2} = 0,0005$ . Показатели фиброза «ответчиков» до лечения (1) составили  $4,8 \pm 0,9$  (4-6) балла, а после лечения (2) -  $3,8 \pm 1,9$  балла ( $p_{фиброз1,2} = 0,1$ ); при этом у 4-х детей (44%) наблюдали регрессию фиброза на 2 балла. У 2-х детей, HBeAg-отрицательных до лечения, на фоне лечения Реафероном-ЕС вновь стал появляться HBeAg. Однако в последующем, с 24 и 36 нед. после окончания лечения, он исчез. 3 из 7 (33%) HBeAg-позитивных пациента стали HBeAg-отрицательными к окончанию лечения, а 4 (44%) - к 16 нед. после окончания приема препарата. Исчезновение антител к HbcAg IgM у всех 9 пациентов наблюдали к окончанию лечения Реафероном-ЕС. Элиминация HbsAg и a/HBs-сероконверсия произошли у 3-х (33%) детей в следующие сроки: 25 нед. лечения Р; а также к 38 нед и 56 нед после его завершения.

Таким образом, возможными причинами отсутствия или недостаточного ответа на применение препарата Реаферон-ЕС у одиннадцати из 20 (55%) пролеченных детей, могли стать: перинатальное инфицирование пациентов и наличие ДНК ВГВ в крови 8 не леченных матерей, продолжавших быть в тесном контакте с детьми в период терапии; выявление во время лечения Реафероном-ЕС у 3-х детей РНК ВГС, как свидетельство сочетанной (В+С) инфекции, не распознанной ранее, а также короткий период полувыведения препарата, создающий недостаточную его концентрацию в сроки между введениями.

На терапию Реаферон-ЕС-Липинт ответили 6 из 9 (67%) детей. При этом активность АЛТ стойко нормализовалась на 7-14 нед. лечения; ДНК ВГВ сыворотки перестала определяться через 8-20 нед. лечения; исчезновение антител к HbcAg IgM и HBeAg наблюдали к 6,5-14 нед. и 6-7 нед. лечения соответственно. К окончанию лечения (26 нед) HbsAg продолжал выявляться у всех без сероконверсии, однако наблюдали снижение концентрации HbsAg у 2-х пациентов с 40 до 12 мкг/мл.

Исследования показали, что Реаферон -ЕС-Липинт хорошо переносится детьми; пероральное его введение является более щадящим способом по сравнению с парентеральным. Полный ответ на лечение меньшими дозами Реаферон-ЕС-Липинт (0,5-1 млн ед) получен у 67%, против 45% при применении Реаферона-ЕС в больших дозировках (5-3 млн ед) (хотя данные недостоверны). В возрасте 1-2 года (перинатальное инфицирование) моно-терапия Реаферон-ЕС-Липинт мало эффективна.

Таким образом, Реаферон-ЕС-Липинт может быть рекомендован в качестве стартовой противовирусной терапии у детей с моно-ХГВ старше 2 лет. Продолжительность лечения препаратом требует дальнейшего изучения.